

REVISÃO

Terapia nutricional imunomoduladora em pacientes com sepse: uma revisão de literatura *Immunomodulatory nutritional therapy in patients with sepsis: a literature review*

Leila Giovanna Diniz Barbosa¹, Alane Nogueira Bezerra¹, Ana Carolina Cavalcante Viana², Suellyne Rodrigues de Moraes², Mileda Lima Torres Portugal², Moema de Souza Santana², Nathália Bernardo Marinho², Lília Teixeira Eufrásio Leite²

¹Centro Universitário Fametro (Unifametro), Fortaleza, CE, Brasil

²Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (CH-UFC), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Fortaleza, CE, Brasil

Recebido em: 15 de março de 2024; Aceito em: 18 de abril de 2024.

Correspondência: Ana Carolina Cavalcante Viana, anacarolinacavalcanteviana@gmail.com

Como citar

Nogueira ACL, Bezerra AN, Viana ACC, Moraes SR, Portugal MLT, Santana MS, Marinho NB, Leite LTE. Terapia nutricional imunomoduladora em pacientes com sepse: uma revisão de literatura. Nutr Bras. 2023;22(6):644-659. doi: [10.62827/nb.v22i6.3h93](https://doi.org/10.62827/nb.v22i6.3h93)

Resumo

Introdução: A sepse é uma resposta inflamatória sistêmica a uma infecção. A nutrição tem um papel importante na terapia da doença, com a utilização de nutrientes com função imunomoduladora.

Objetivo: Esta revisão teve como objetivo identificar os possíveis efeitos da administração de imunomoduladores em pacientes acometidos pela sepse. **Métodos:** Foram utilizadas as bases de dados do PubMed e Lilacs, publicados na língua inglesa, portuguesa e espanhola, no período 2011 a 2021. **Resultados:** Do total de 173 artigos encontrados, 10 obedeceram aos critérios de inclusão.

Os imunomoduladores mais utilizados foram ácidos graxos, vitaminas antioxidantes e glutamina.

Conclusão: Existem evidências da eficácia dos imunomoduladores na prática clínica como auxiliares do tratamento da sepse. Entretanto, faz-se necessários mais estudos, a fim de comprovar a capacidade dos imunomoduladores de reduzir a gravidade da doença e determinar, de forma mais evidente, dosagem e duração da suplementação.

Palavras-chave: sepse; sistema imunológico; terapia nutricional.

Abstract

Introduction: Sepsis is a systemic inflammatory response to an infection. Nutrition plays an important role in disease therapy, with the use of nutrients with immunomodulatory functions. **Objective:** This review aimed to identify the possible effects of administering immunomodulatory drugs in patients affected by sepsis. **Methods:** The PubMed and Lilacs databases were used, published in English, Portuguese and Spanish, from 2011 to 2021. **Results:** Of the total of 173 articles found, 10 met the inclusion criteria. The most used immunomodulators were fatty acids, antioxidant vitamins and glutamine. **Conclusion:** There is evidence of the effectiveness of immunomodulators in clinical practice as aids in the treatment of sepsis. However, more studies are needed in order to prove the ability of immunomodulators to reduce the severity of the disease and determine, more clearly, the dosage and duration of supplementation.

Keywords: sepsis; immune system; nutrition therapy.

Introdução

A sepse é uma resposta inflamatória sistêmica a uma infecção, agressiva a seus próprios tecidos e órgãos. A mortalidade no Brasil em razão da sepse chega a 65% dos casos, enquanto a média mundial está em torno de 30 a 40%. Ela é responsável por 25% da ocupação das Unidades de Terapia Intensiva (UTI) no Brasil [1].

Os meios de prevenção a diversas infecções que podem levar à sepse são os programas de vacinação e boas condições higiênico-sanitária de modo geral, além ações básicas como bons hábitos de higiene pessoal e acesso à água potável [2].

Além da terapia medicamentosa com antibióticos, a terapia nutricional tem um papel importante no processo inflamatório. Além de fornecer macro e micronutrientes, o aporte de nutrientes com focos específicos pode melhorar os resultados finais, por modular a resposta imune do indivíduo. Alguns nutrientes mais utilizados com funções

imunomoduladoras são a glutamina, arginina, ômega 3 e os antioxidantes [3].

O suporte nutricional tem um papel importante na terapia da doença. A via de administração mais comumente utilizada é a nutrição enteral (NE), por se sobressair em relação à nutrição parenteral (NP), pois apresenta benefícios como a preservação do trato digestório, redução do risco de translocação bacteriana, custo inferior e diminuição de complicações. A preferência pela NP pode ocorrer quando a via de NE não for capaz de suprir a demanda nutricional pretendida, combinando-a à administração de NE/NP, ou em circunstâncias no qual o trato gastrointestinal estiver impossibilitado, exigindo exclusivamente a utilização da NP [4].

Identificou-se os possíveis efeitos da administração de imunomodulares em pacientes acometidos pela sepse e sua possível contribuição na melhora do sistema imunológico, bem como na redução da gravidade da doença.

Métodos

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, cuja pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed e Lilacs, no período de publicação de 2011 a 2021. Para a coleta dos dados, foi utilizado o acrônimo PICO (população, intervenção, comparação e desfecho), definindo como população em foco os pacientes hospitalizados com sepse, intervenção como o uso de imunomoduladores, grupo de comparação como o não uso de imunomoduladores, e os desfechos como a redução do tempo de permanência na UTI, melhora do sistema imune e dos marcadores inflamatórios e IL-6 e redução da mortalidade.

Dessa forma, elaborou-se o questionamento: “O uso de dieta imunomoduladora melhora o quadro de sepse em pacientes hospitalizados?”. Foram utilizadas as seguintes combinações de descritores que constam no DeCS (Descritores em Ciência da Saúde criado pela BIREME) e no *MESH (Medical Subject Headings)*, na língua portuguesa, inglesa e espanhola: “Dieta AND sepse AND imunomodulador”, “Dieta AND sepse”, “Glutamina AND sepse”, “Ômega-3 AND sepse” e “Sepse AND Antioxidantes”; “*Diet AND Sepsis AND immunomodulator*”, “*Diet AND Sepsis*”, “*Glutamine AND Sepsis*”, “*Omega-3*

AND Sepsis” e “*Sepsis AND Antioxidants*”; “*Dieta AND Sepsis AND imunomodulador*”, “*Dieta AND Sepsis*”, “*Glutamina AND Sepsis*”, “*Omega-3 AND Sepsis*” e “*Sepsis AND Antioxidantes*”.

Como inclusão na revisão, foram elegíveis estudos originais do tipo ensaio clínico em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, com indivíduos hospitalizados acometidos por sepse, recebendo terapia nutricional, de todas as faixas etárias, que tenham feito uso de imunomoduladores. Foram excluídos artigos não-originais, estudos com animais ou *in vitro*, em gestantes, lactantes e lactentes.

Os artigos inicialmente foram analisados pelos seus títulos e resumos, para identificação do objeto e metodologia da pesquisa. Em seguida, foram retiradas as duplicatas de artigos encontrados. Por fim, os artigos que restaram foram lidos e analisados na íntegra, obtendo-se o quantitativo final para levantamento de dados e suas informações foram dispostas em um quadro, contemplando autoria, ano, tipo de estudo, descrição da amostra/intervenção, objetivo/desfecho, resultados, limitações e conclusão. A busca de artigos ocorreu nos meses de março e abril de 2021.

Resultados

Foram encontrados 173 ensaios clínicos publicados na íntegra, nenhum sendo obtido de forma manual. Após os critérios de elegibilidade, 10 foram selecionados para a inclusão na revisão. O fluxograma do processo de seleção dos artigos conforme está detalhado na Figura 1.

As amostras detiveram uma variabilidade de 26 a 167 participantes, sendo composta apenas por indivíduos com sepse. Os imunomodulares

utilizados foram ácidos graxos, vitaminas antioxidantes e glutamina, sendo predominante citado os ácidos graxos ômega-3. O tempo de intervenção dos estudos analisados variou entre 4 e 28 dias. Relacionado às variáveis de desfecho em estudo, os artigos selecionados avaliaram que a suplementação de imunomodulares melhora o quadro dos pacientes hospitalizados com sepse, o tempo de permanência em UTI e uma possível redução

de mortalidade conforme descritos no Quadro 1.

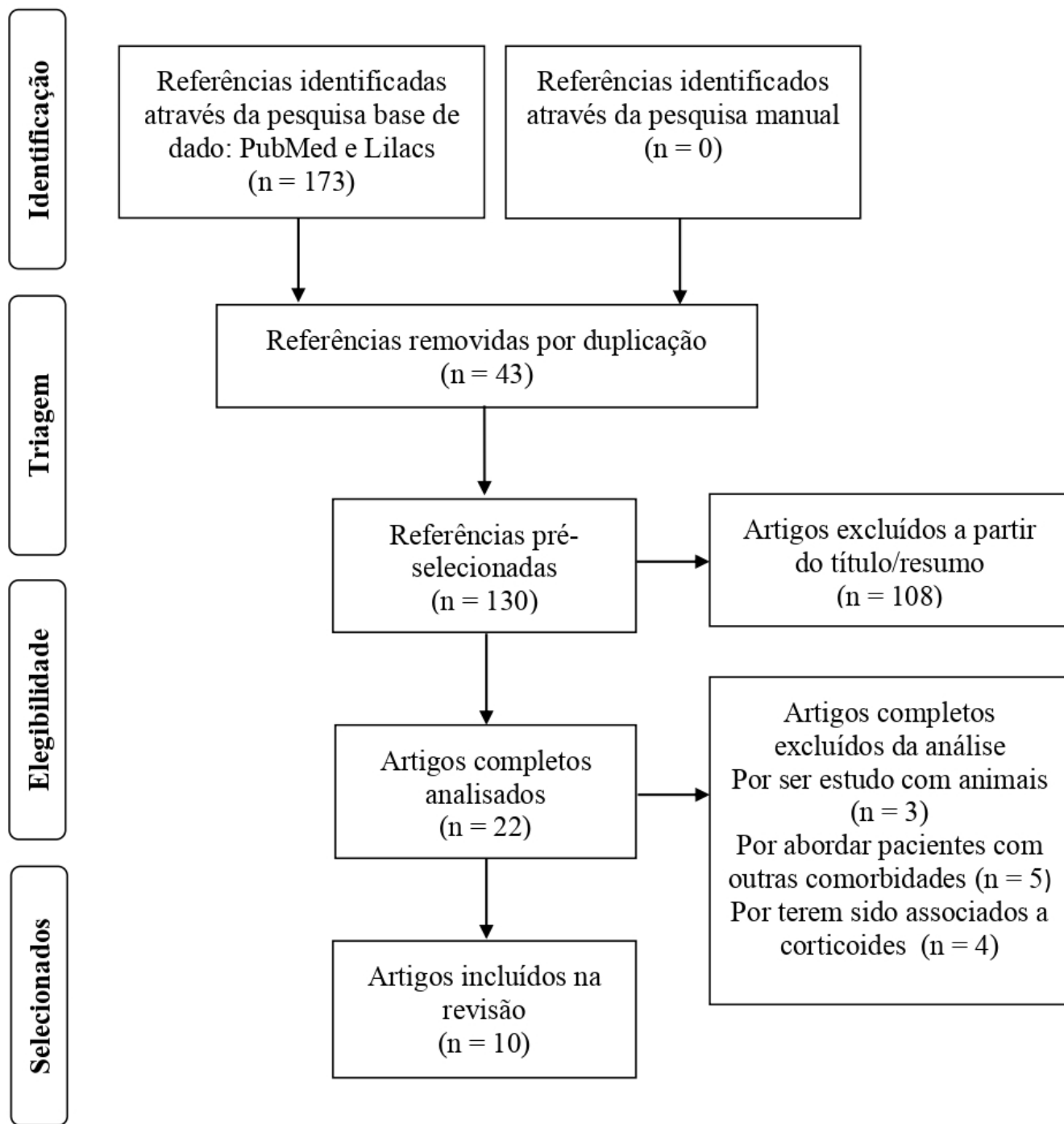


Figura 1 – Seleção de artigos para a revisão

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão integrativa

Autores/ Ano/ Tipo de estudo	Descrição da amostra/ Intervenção	Objetivos/ Desfechos	Resultados	Limitações	Conclusão
<p>Aisa-Alvarez et al. (2020) [5] Ensaio Clínico Randomizado Controlado Triplo-mascarado</p>	<p>Ambos os sexos, idade superior a 18 anos, internados em UTI com diagnóstico clínico de sepse. Foram administrados por via oral ou por sonda nasogástrica no GE Vit C (n=18) 1 mg de Vit C a cada 6 horas; no GE Vit E (n= 18) cápsulas de Vit E de 400 UI foram administradas a cada 8 horas. No GE NAC (n=20) foram utilizados comprimidos de 600 mg de NAC a cada 12 h e no GE MT (n=20) foram administrados 50 mg de MT em cápsulas de 5 mg aos pacientes uma vez por dia. O GC (n=21) recebeu apenas placebo. Local: Mexico. Tempo de intervenção: 4 dias.</p>	<p>Avaliar o efeito antioxidante de Vit C, Vit E, NAC e MT em pacientes com sepse. Desfecho: escore SOFA e biomarcadores plasmáticos.</p>	<p>O tratamento do GE NAC aumentou a capacidade antioxidante total (p<0,05). O GE Vit C teve níveis diminuídos da proporção de nitrato e nitrito (p<0,01) e níveis de PCR (p=0,04). Os níveis de PCT foram reduzidos por Vit E (p=0,04), NAC (p=0,001) e MT (p=0,04). A peroxidação lipídica foi reduzida no GE MT (p= 0,04). Os pacientes que receberam MT e Vit C mostraram uma diminuição significativa no escore SOFA (-1,27 (IC 95% -2,21 a -0,34); p= 0,007 para MT e -1,94 (IC 95% -2,95 a -0,93); p<0,001 para Vit C). Não houve diferença estatisticamente significativa em ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI ou hospitalização em 28 dias e mortalidade.</p>	<p>A absorção pode ser alterada pela via de administração enteral; Amostra reduzida.</p>	<p>Antioxidantes adicionados à terapia padrão regula a inflamação em pacientes com sepse. Cada antioxidante tem efeito benéfico. Dessa forma, eles podem ser combinados em ensaios clínicos em pacientes com choque séptico.</p>

<p>Fowler et al. (2019) [6] Ensaio Clínico Randomizado</p>	<p>Ambos os sexos sendo 90 homens (54%), idade superior a 18 anos, com média de idade 54,8 anos, internados em UTI com diagnóstico clínico de sepse. GE (n=84) recebeu infusão IV de vitamina C (50 mg/kg em dextrose 5% em água) e GC (n=83) recebeu apenas dextrose 5% em água. Tempo de intervenção: 4 dias.</p>	<p>Determinar o efeito da infusão IV de vitamina C nos escores de falência de órgãos e marcadores biológicos de inflamação e lesão vascular em pacientes com sepse e SDR. Desfecho: escore SOFA e biomarcadores plasmáticos de inflamação.</p>	<p>Não houve diferenças significativas entre o GE e GC na pontuação média de SOFA (de 9,8 a 6,8 no GE [3 pontos] e de 10,3 a 6,8 no GC [3,5 pontos] ou em níveis de proteína C reativa (54,1 vs. 46,1 µg/mL) e níveis de trombomodulina (14,5 vs. 13,8ng/mL). O n° de dias sem ventilação foi de 13,1 no GE vs. 10,6 no GC. O n° de dias sem UTI até o dia 28 foi de 10,7 no GE vs. 7,7 no GC. A transferência para fora da UTI por hora 168 ou menos ocorreu em 25% dos pacientes no GE (21/84) vs. 12,5% no GC (10/83). O n° de dias sem hospital no GE vs. GC foi de 22,6 vs. 15,5, respectivamente. No dia 28, a mortalidade foi de 46,3% (38/82) no GC vs. 29,8% (25/84) no GE. Os resultados foram baseados em análises que não levaram em conta as comparações múltiplas e, portanto, devem ser considerados exploratórios.</p>	<p>População heterogênea.</p>	<p>A infusão de vitamina C em pacientes hospitalizados com sepse melhorou significativamente os escores de disfunção orgânica ou alterou os marcadores de inflamação e lesão vascular. Mais pesquisas são necessárias para avaliar o papel potencial da vitamina C.</p>
--	---	--	--	-------------------------------	---

<p>Chen et al. (2017) [7] Ensaio clínico Prospectivo Randomizado e Duplo-cego</p>	<p>Ambos os sexos, idade superior a 18 anos, pacientes sépticos com disfunção intestinal, necessitando de suporte de TPT. Local: China. O GE (n=24) recebeu TPT contendo ácidos graxos ômega-3. O GC (n=24) recebeu apenas TPT padrão. Tempo de intervenção: 28 dias.</p>	<p>Determinar se o ácido graxo ômega-3 poderia modular a função imunológica e melhorar a taxa de sobrevida entre pacientes sépticos com disfunção intestinal. Destaque: T-helper para células indutoras e CD4 para células CD8.</p>	<p>O GE teve uma taxa de mortalidade significativamente menor em comparação com o GC (12,5 vs. 41,7%, p <0,05). O GC também teve pontuações mais baixas de Fisiologia Aguda e Avaliação Crônica de Saúde II (p <0,05) e pontuações Marshall mais baixas (p <0,05) no dia 7. GE teve uma proporção maior de T auxiliares para linfócitos indutores, bem como maior proporção de linfócitos CD4 para CD8 (p <0,01 para ambos) do que o GC.</p>	<p>Amostra reduzida.</p>	<p>Pacientes sépticos com disfunção intestinal podem ter imunodeficiências. Os ácidos graxos ômega-3 podem modular a função imunológica para combater essas deficiências e reduzir a mortalidade. Ensaios clínicos randomizados em grande escala precisarão ser realizados para confirmar os achados atuais.</p>
<p>Hall et al. (2016) [8] Ensaio clínico Randomizado</p>	<p>Ambos os sexos, faixa etária de 39 a 89, diagnosticadas com sepse, necessitando de TP. O GE (n=30) foi suplementado com ácidos ômega 3 (0,092g EPA + DHA/kg de peso corporal/dia). O GC (n=30) recebeu apenas TE padrão sem ômega-3.</p>	<p>Examinar a composição de AG em pacientes com sepse, relacioná-los à mortalidade e investigar os fatores que podem afetar a incorporação de AG ômega-3. Destaque: Plasma fosfatidilcolina (PC), ácidos graxos não esterificados (AGNEs) e células mononucleares do sangue periférico (PBMCs).</p>	<p>EPA e DHA foram rapidamente incorporados em todos os 3 pools de lipídeos investigados. No GE houve redução na produção de ácido araquidônico para EPA + DHA no plasma PC e AGNEs. Menos pacientes morreram no GE (13,3% (n=4)) em comparação ao GC (26,7% (n=8); p =0,197), mas não foi significativa.</p>	<p>Diminuição do número de amostras ao longo do estudo. Amostra reduzida.</p>	<p>Fornecer altas doses de ômega-3 resultou em um aumento rápido e significativo de EPA+DHA. Isso resulta em uma diminuição da razão AA/(EPA+DHA) que pode ser de relevância clínica.</p>

<p>Al-Biltagi et al. (2015) [9]</p> <p>Ensaio clínico Prospectivo Randomizado Duplo-cego Controlado</p>	<p>Ambos os sexos, crianças de 1 a 5 anos, diagnosticadas com sepsis de vários graus, necessitando de TE. O GE (n=60) foi suplementado com ácido graxo ômega-3 em uma dose de 350mg duas vezes ao dia para crianças entre 1 e 3 anos e 450 para crianças entre 4 e 5 anos durante 7 dias. O GC (n=60) recebeu apenas TE padrão sem ômega-3. Tempo de intervenção: 7 dias.</p>	<p>Investigar os benefícios da TE com ômega-3 em crianças com sepsis em UTIP. Desfecho: PCR, ESR e IL-6.</p>	<p>Hb% apresentou aumento significativo (p<0,0001), as contagens totais de leucócitos mostram redução significativa (p<0,0001) e a contagem de plaquetas mostrou melhora significativa no GE do que no GC. Os níveis de PCR e ESR mostraram melhora significativa no GE do que no GC (p<0,01 e p<0,0001 respectivamente). IL-6 mostrou redução significativa (p<0,0001) e albumina sérica teve aumento significativo (p<0,01) no GE do que no GC. Duração da internação na UTIP foi significativamente menor no GE.</p>	<p>Inclusão apenas de casos leves.</p>	<p>Suplementação com ômega-3 na TE mostrou melhora significativa nos leucócitos, número de plaquetas, Hb%, reagentes de fase aguda e IL-6, com menor tempo de permanência na UTIP em crianças com sepsis leve a moderada. É necessário estudo multicêntrico em grande escala com inclusão de casos graves.</p>
<p>Shirai et al. (2015) [10]</p> <p>Ensaio Clínico Unicêntrico Prospectivo Randomizado Simples-Cego Controlado</p>	<p>Ambos os sexos, idade superior a 18 anos, recebendo ventilação mecânica, necessidade de NE e diagnóstico de SDRAs induzida por sepsis. GE (n= 23) recebeu dieta enteral enriquecida com EPA, GLA e antioxidantes. GC (n=23) recebeu NE isocalórica padrão. Tempo de intervenção.</p>	<p>Comparar os efeitos e a segurança de NE com EPA, GLA e antioxidantes em pacientes com SDRAs induzida por sepsis. Desfecho: permanência na UTI, escore SOFA total e PaO₂/FIO₂.</p>	<p>GE apresentou menor duração da permanência na UTI e no estado de oxigenação no dia 7. (mediana: 15 [erro padrão (SE): 3,19, IC 95%: 8,74–21,26] vs. mediana: 24 [SE: 1,82, IC 95%: 20,44–27,56]) a diferença na mediana é de 9 dias, o que representa redução de 37,5% na permanência na UTI. As demais não apresentaram resposta significativa.</p>	<p>Amostra reduzida. Único centro com um desenho cego.</p>	<p>NE enriquecida com EPA, GLA e antioxidantes não melhorou significativamente a duração da ventilação mecânica, o escore SOFA total, a incidência de novas infecções nosocomiais e a mortalidade. No entanto, demonstraram os benefícios de uma duração significativamente mais curta de permanência na UTI e redução da duração da ventilação mecânica.</p>

<p>Fowler et al. (2014) [11] Ensaio Clínico Duplo-Cego Randomizado Controlado</p>	<p>Ambos os sexos, idade superior a 18 anos, internados em UTI com diagnóstico clínico de sepse grave. O GE1 (n=8) recebeu Ácido ascórbico em dose baixa (50 mg/kg/24 horas). GE2 (n=10) recebeu ácido ascórbico em alta dose (200 mg/kg/24 horas). GC (n=8) recebeu apenas 5% de dextrose e água. Tempo de intervenção: 4 dias.</p>	<p>Determinar se a administração de ácido ascórbico IV é segura em pacientes criticamente enfermos com sepse grave e para determinar se tem impacto na falência de órgãos e biomarcadores sanguíneos. Desfecho: score SOFA, PCR, PCT e TM.</p>	<p>Nenhum evento adverso de segurança foi observado em pacientes com infusão de ácido ascórbico. Ambos os GE exibiram reduções imediatas nos escores SOFA, já o GC não exibiu tal redução. O GE1 e GE2 apresentaram redução significativa de PCR e PCT (p <0,05), enquanto GC não apresentou. A TM nos GE não exibiu aumento significativo, sugerindo atenuação da lesão endotelial vascular.</p>	<p>Amostra reduzida.</p>	<p>A reposição dos níveis plasmáticos de ácido ascórbico em pacientes com sepse grave é segura e reduz a extensão da falência múltipla de órgãos e diminui os níveis de biomarcadores de lesão circulante. Entretanto, é necessário um estudo de prova de conceito maior de fase II.</p>
<p>Gultekin et al. (2014) [12] Ensaio clínico Prospectivo Randomizado Duplo-cego</p>	<p>Ambos os sexos, idade superior a 18 anos e com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico sem capacidade de consumir alimentos por via oral por mais de cinco dias, necessitando de suporte de TPT. Local: Turquia. O GE (n=16) recebeu ácidos graxos ômega-3. O GC (n=16) recebeu apenas azeite contendo emulsão lipídica padrão.</p>	<p>Investigar o impacto da solução da TPT enriquecida com ômega-3 contendo ômega-9 em marcadores bioquímicos e inflamatórios em pacientes sépticos. Desfecho: LTB₄ e PCR, IL-6, TNF-α</p>	<p>Os níveis de albumina sérica aumentaram significativamente (p<0,05) em ambos os grupos, enquanto os níveis de proteína total e pré-albumina não mostraram alterações significativas. Diminuições significativas foram determinadas nos níveis de LTB₄ e PCR (p<0,05) no GE, enquanto as diminuições nos níveis de IL-6, TNF-α e leucócitos não foram significativas no GC.</p>	<p>Tempo de intervenção reduzida. Amostra reduzida.</p>	<p>Ácidos graxos ômega-3 podem ser usados com segurança para contribuição das respostas metabólicas em pacientes sépticos, devido aos seus efeitos nos marcadores inflamatórios. Porém, mais estudos são necessários para destacar os efeitos das emulsões lipídicas nas respostas inflamatórias em pacientes sépticos.</p>

<p>Koksal et al. (2014) [13] Ensaio clínico Prospectivo Randomizado Simples-cego</p>	<p>Ambos os sexos, faixa etária de 39 a 89, pacientes que preencheram os critérios de sepse e receberam o diagnóstico de desnutrição, sem qualquer contra-indicação para TE. O GE I (n=30) recebeu 30g/dia de glutamina IV. GE II (n=30) recebeu 30g/dia de gln enteral. GE III (n=30) recebeu 15g/dia IV e 15g/dia de gln enteral. O GC (n=30) recebeu apenas TE padrão sem gln.</p>	<p>Comparar os efeitos da suplementação de glutamina intravenosa, enteral e enteral mais intravenosa na transferrina plasmática, balanço de nitrogênio e índice de creatinina/altura em pacientes sépticos com desnutrição. Desfecho: transferrina, ureia e creatinina.</p>	<p>Os níveis de transferrina plasmática aumentaram no GE I (p <0,05) no GE II (p <0,01 dos dias 0-7; p <0,05 dos dias 7-15; p <0,001 dos dias 0-15), e no GE III (p <0,05 dos dias 0-7; p <0,01 dos dias 7-15; p <0,001 dos dias 0-15) e diminuíram no GC (p <0,01). Os níveis de equilíbrio de nitrogênio diminuíram nos GE I, II e III (p <0,001 dos dias 7-15; bem como dos dias 0-15). Os índices C/H aumentaram no GE I, II, III (p <0,001) e no GC (p <0,05) nos dias 7-15 e nos dias 0-15.</p>	<p>Alto custo para execução.</p>	<p>Uma via combinada de suplementação de glutamina resultou no resultado mais positivo em termos de transferrina, índice C/H e balanço de nitrogênio (no dia 7 e 15) durante a fase catabólica, em pacientes sépticos com desnutrição.</p>
--	---	---	--	----------------------------------	--

<p>Pontes-Arruda et al. (2011) [14] Ensaio Clínico Prospectivo Multicêntrico Randomizado Duplo-cego Controlado</p>	<p>Ambos os sexos, idade superior a 18 anos, com média de idade 71 anos, internados em UTI com diagnóstico clínico de sepse precoce e necessidade de NE. Local: Brasil. GE (n= 56) recebeu NE enriquecida com EPA, GLA e níveis elevados de antioxidantes. GC (n=56) recebeu NE padrão. Tempo de intervenção: 28 dias.</p>	<p>Analisar os efeitos da alimentação de pacientes com sepse precoce com uma dieta incluindo nutrição enteral enriquecida com EPA, GLA e níveis elevados de vitaminas antioxidantes. Desfecho: desenvolvimento de sepse grave e choque séptico, tempo de permanência na UTI e hospital, suporte de ventilação mecânica, desenvolvimento de falência de órgãos individuais e mortalidade por todas as causas.</p>	<p>GE desenvolveu sepse e choque séptico menos graves do que o GC (29 (50%) no GE versus 15 (26,3%) no GE; p=0,0259). Mais pacientes no GC do que no GE desenvolveram insuficiência respiratória (23 (39,6%) vs. 14 (24,6%), respectivamente; p= 0,0362) e insuficiência cardiovascular (21 (36,2%) vs. 12 (21,0%), respectivamente; p=0,0381). Ventilação mecânica invasiva foi necessária por mais pacientes no GC do que no GE (20 (34,5%) vs. 10 (17,5%), respectivamente; p= 0,295). GE permaneceu na UTI por menos dias (mediana 7 (IQR 4 a 12) dias no GE vs. 13 dias (IQR 9 a 18) no GC; p<0,0001), bem como menos dias no hospital (9 dias (IQR 6 a 14) no GE vs. 19 dias (IQR 13 a 24) no GC; p<0,0001).</p>	<p>Inclusão apenas de pacientes com necessidade de TN e internados em UTI.</p>	<p>Apresentou-se evidências de que a NE com EPA/ GLA e antioxidantes elevados, quando usada nos estágios iniciais da sepse em pacientes sem falência de qualquer órgão e com necessidade de TN, pode desempenhar um papel benéfico ao retardar a progressão da doença para sepse grave e choque séptico. O possível benefício da suplementação de EPA/GLA em pacientes recebendo alimentação oral precisa de uma avaliação mais detalhada.</p>
--	--	--	--	--	--

*AA: ácido araquidônico; AG: Ácidos Graxos; AGNES: ácidos graxos não esterificados; APACHE: Avaliação Fisiologia Aguda e Crônica em Saúde; DHA: ácido docosaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; ESR: Taxa de sedimentação de eritrócitos; GC: Grupo controle; GE: Grupo estudo; GLA: ácido γ-linolênico; GLN: Glutamina, Hb%: porcentagem de hemoglobina; IL-6: Interleucina-6; IMC: índice de massa corporal; IV: Intravenosa; LTB 4: Leucotrieno B4; MT: melatonina; NAC: n-acetilcisteína; NE: Nutrição enteral; PaO₂/FIO₂: pressão parcial de oxigênio/fração de oxigênio inspirado; PBMCs: células mononucleares do sangue periférico; PC: Plasma fosfatidilcolina; PCR: Proteína C reativa; PCT: procalcitonina; SAPS II: Pontuação de fisiologia aguda simplificada; SDRa: Síndrome Do Desconforto Respiratório Agudo; SOFA: Avaliação Sequencial de Falha de Órgão; SOFAM: Avaliação Sequencial de Falha de Órgão modificada; TE: Terapia Enteral; TM: Trombomodulina; TNF-α: Fator de Necrose Tumoral Alfa; TPT: Terapia Parenteral Total; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; UTIP: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; Vit C: vitamina C; Vit E: vitamina E.

Discussão

A sepse é uma síndrome decorrente da relação entre o agente infeccioso e o hospedeiro. Diante do estímulo infeccioso acontece uma exacerbada resposta inflamatória que resulta na produção em excesso de mediadores inflamatórios de fase aguda, citocinas e proteínas da coagulação. A sua patogenia correlaciona-se a alterações celulares, hemodinâmicas e distúrbios da microcirculação, ocorrendo um desequilíbrio entre os requerimentos metabólicos teciduais e o fluxo sanguíneo, ocasionando a disfunção múltipla de órgãos, causadora da forma agressiva e frequentemente fatal da sepse [15].

Com a finalidade de uma possível melhora em nível imunológico nos pacientes acometidos pela sepse, vem sendo estudada a implantação de intervenção da suplementação de imunomoduladores em terapia nutricional. Entretanto, ainda existem divergências quanto a sua eficácia e segurança [16].

Estudos demonstram que nutrientes específicos possuem a capacidade de modular respostas inflamatórias e imunológicas e além de influenciar os parâmetros nutricionais em seres humanos e animais. Dentre os nutrientes com maior relevância e ação imunomoduladora, destacam-se o ácido graxo ômega-3, glutamina, antioxidantes e arginina [17].

A imunonutrição é a prescrição dietoterápica dos nutrientes que têm função imunomoduladora, sendo capazes de promover a modulação do sistema imunológico e diminuir a intensidade dos processos inflamatórios. O uso de tais imunomoduladores permite que haja uma resposta direcionada, precavendo o comprometimento das células saudáveis [18].

Os principais efeitos benéficos da suplementação de imunomoduladores em pacientes hospitalizados com sepse, observados nos estudos em questão, foram relacionados a menor duração da permanência na UTI, necessidade de ventilação mecânica reduzida [10], assim como a diminuição da mortalidade [9,7,5] e melhora de níveis de marcadores inflamatórios [9,7,12,13].

Os ácidos graxos ômega-3, em especial o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA), são importantes por serem componentes das membranas com funções celulares e terem impactos na fluidez estrutural; serem precursores de mediadores bioquímicos de resposta a inflamação; e por agirem na redução de proteína C-Reativa (PCR), quimiocinas, citocinas pró-inflamatórias e outros reguladores inflamatórios. São essenciais para a síntese de leucotrienos, eicosanoides, prostaglandinas e tromboxanos da série ímpar, ou seja, menos inflamatórios, e outros fatores oxidantes, principais mediadores da inflamação [19,20].

O tempo de permanência na UTI foi relatado em 3 ensaios clínicos estudados, tendo como resultados em comum a redução da duração do tempo de permanência na UTI [9,14,5]. Outra revisão apontou que existem evidências de que o ômega-3 pode reduzir o número de dias de internação na UTI. Entretanto, tais evidências são limitadas em qualidade e quantidade, quando se trata do número de pacientes investigados e do tempo de intervenção, necessitando de ensaios clínicos randomizados em grande escala e de alta qualidade que consolidem as evidências e supram os riscos e custos dessas intervenções [21].

A necessidade de ventilação mecânica foi apresentada em dois estudos e ambos evidenciaram resultado positivo em relação a duração da

necessidade da ventilação mecânica [10]. Outro estudo concluiu em sua revisão, que a utilização dos imunomoduladores ácidos graxos ômega-3 confere benefício aos pacientes sépticos, também associando-se a redução na duração da ventilação mecânica [22].

Estudos ressaltaram que a suplementação com imunomoduladores especialmente ácidos graxos, antioxidantes e glutamina promovem melhora de níveis de marcadores inflamatórios e bioquímicos [9,12].

A glutamina é um aminoácido não essencial e fonte energética dos enterócitos, pode ser sintetizada por outros aminoácidos e ser distribuída em inúmeras partes do corpo. Em condições hipercatabólicas, há uma alteração do fluxo da glutamina entre os órgãos, sendo liberado altos níveis da glutamina presente no músculo esquelético e nos pulmões. Devido a isso, o fígado e o sistema imunológico têm seu consumo aumentado e o intestino passa a absorver menos o aminoácido. Em alguns casos, os seus níveis podem baixar ao ponto da suplementação se tornar necessária, tornando-a essencial [23].

A arginina é precursora do óxido nítrico tecidual, que tem suas funções positivas, porém também contém ações fisiopatológicas, entre elas a hipotensão arterial induzida pela septicemia e a ação oxidativa, que pode causar danos as células [24].

Atualmente a suplementação de arginina em pacientes hemodinamicamente instáveis, caso de pacientes com sepse em estado crítico, não é

recomendado, pois o aumento do óxido nítrico pode ser um agente indutor de vasodilatação e hipotensão, provocando uma fragilidade na hemodinâmica superior a inicial [16].

Radicais livres são átomos ou moléculas muito instáveis por ter um número ímpar de elétrons na sua última camada eletrônica, e, em razão dessa distribuição, têm poder reativo elevado. Já o estresse oxidativo é o resultado de um desequilíbrio entre o oxigênio reativo e a diminuição da função de sistemas que agem reparando essa instabilidade, podendo serem enzimáticos ou não enzimáticos [25]. Os antioxidantes exógenos mais amplamente estudados são a vitamina A, vitamina C e vitamina E [26].

Apesar de fortes recomendações dos nutrientes com potencial imunomodulador em pacientes críticos acometidos com a sepse, a quantidade de estudos realizados com confirmação de seus benefícios terapêuticos ainda não é suficiente, tornando assim baixa a qualidade de evidências necessárias para recomendações de uso nesses pacientes, devido aos benefícios clínicos desses achados ainda não estarem claramente definidos, ao potencial de prejuízo e excesso de custo [16].

A maioria dos estudos analisados apresentaram como limitações amostra e tempo de intervenção reduzido e grande diferença de idade. Além desses, outro ponto que pode ser considerado como limitação importante é a ausência de padronização no que concerne às características dos indivíduos de cada artigo, variando o grau de comprometimento com a sepse.

Conclusão

Existem evidências de que a terapia nutricional imunomoduladora pode ser benéfica na prática clínica como auxiliar do tratamento da sepse,

melhorando marcadores inflamatórios, tempo de permanência em UTI e mortalidade.

Entretanto, em decorrência da complexidade do assunto e da escassez e heterogeneidade, espera-se que mais estudos multicêntricos em grande escala sejam realizados para que possam vir a comprovar a capacidade dos imunomoduladores de reduzir a gravidade e índice de mortalidade em pacientes com sepse, além de determinar, de forma mais evidente, dosagem e duração da suplementação.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse de qualquer natureza.

Fontes de financiamento

Financiamento próprio.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barbosa LGD, Bezerra AN, Viana ACC, Morais SR, Portugal MLT, Santana MS, Marinho NB, Leite LTE; Análise e interpretação dos dados: Barbosa LGD, Bezerra AN, Viana ACC, Morais SR, Portugal MLT, Santana MS, Marinho NB, Leite LTE; Redação do manuscrito: Barbosa LGD, Bezerra AN, Viana ACC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barbosa LGD, Bezerra AN, Viana ACC.

Referências

1. ILAS. Instituto Latino Americano da Sepse. Programa de melhoria de qualidade: protocolos gerenciados de sepse: relatório nacional: ano de referência 2017. São Paulo: ILAS; 2017. Disponível em: <https://ilas.org.br/relatorio-nacional-2022/>. Acesso em: 2 fev. 2017
2. Singer M, MM Clifford S. Deutschman. "Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis." WHO [Internet] (2017): 2017
3. Cuppari L. Nutrição Clínica no Adulto. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar: Nutrição Clínica no Adulto. 4. ed. Barueri [SP], 2019. 618 p
4. Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 5. ed. Atheneu, 2017: 3296
5. Aisa-Alvarez A, Soto ME, Guarner-Lans V, Camarena-Alejo G, Franco-Granillo J, Martínez-Rodríguez EA et al. Usefulness of antioxidants as adjuvant therapy for septic shock: A randomized clinical trial. *Medicina*. 2020;56(11): 619-13
6. Fowler A, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *Jama*. 2019;322(13): 1261-1270
7. Chen H, Wang W, Hong Y, Zhang H, Hong C, & Liu X. Singleblinded, randomized, and controlled clinical trial evaluating the effects of Omega3 fatty acids among septic patients with intestinal dysfunction: A pilot study. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;14(2): 1505-1511
8. Hall, TC, Bilku, DK, Neal, CP, Cooke, J, Fisk, HL, Calder, PC, & Dennison, AR. The impact of an omega-3 fatty acid rich lipid emulsion on fatty acid profiles in critically ill septic patients. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2016;112: 1-11
9. Al-Biltagi, MAM, Abo-Elezz, AAE, Abd-Elhafez, MA, Mabrouk, MM, & Suliman, GA. Beneficial effects of omega-3 supplement to the enteral feeding in children with mild to moderate sepsis. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2017;32(3): 212-217

10. Shirai K, Yoshida S, Matsumaru, N., Toyoda, I., & Ogura, S. Effect of enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *Journal of intensive care*. 2015; 3(1): 1-10
11. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C., & Natarajan R. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *Journal of translational medicine*. 2014;12: 1-10
12. Gultekin, G, Sahin, H, Inanc, N, Uyanik, F, & Ok, E. Impact of Omega-3 and Omega-9 fatty acids enriched total parenteral nutrition on blood chemistry and inflammatory markers in septic patients. *Pakistan journal of medical sciences*. 2014;30(2): 299
13. Koksai GM, Erbabacan E, Tunali Y, Karaoren G, Vehid S, & Oz H. The effects of intravenous, enteral and combined administration of glutamine on malnutrition in sepsis: a randomized clinical trial. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2014;23(1): 34-40
14. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, Isola AM, Toledo D, Rezende, E, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Critical care*. 2011;15: 1-15
15. Wheeler AP, & Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(3): 207-214
16. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43: 304-377
17. Jayarajan S, & Daly JM. The relationships of nutrients, routes of delivery, and immunocompetence. *Surgical Clinics*. 2011;91(4): 737-753
18. Nogueira HS, & Lima WP. Câncer, sistema imunológico e exercício físico: uma revisão narrativa. *Corpoconsciência*. 2018; 40-52
19. Borges MC, Santos FDMMD, Telles RW, Andrade MVMD, Correia MITD, & Lanna CCD. Ácidos graxos ômega-3, estado inflamatório e marcadores bioquímicos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: estudo piloto. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2017; 57: 526-534
20. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions* 2017;45(5): 1105-1115
21. Lu C, Sharma S, McIntyre L, Rhodes A, Evans L, Almenawer S, et al. Omega-3 supplementation in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Annals of intensive care*. 2017;7(1): 1-12
22. Tao W, Li PS, Shen Z, Shu YS, & Liu S. Effects of omega-3 fatty acid nutrition on mortality in septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC anesthesiology*. 2015;16: 1-8
23. Fabiani IM, & Rocha SL. Avaliação do tratamento da sepse com glutamina via enteral em ratos. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2017;44: 231-237

24. Barbul A, & Uliyargoli A. Use of exogenous arginine in multiple organ dysfunction syndrome and sepsis. *Critical care medicine*. 2007; 35 (9): 564-567
25. Bouayed J, & Bohn T. Exogenous antioxidants - Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2010; 3(4): 228-237
26. Cochemé HM, & Murphy MP. Can antioxidants be effective therapeutics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010; 11(4): 426-431



Este artigo de acesso aberto é distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CC BY 4.0), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.